

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

# PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 286 580 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983  
In Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

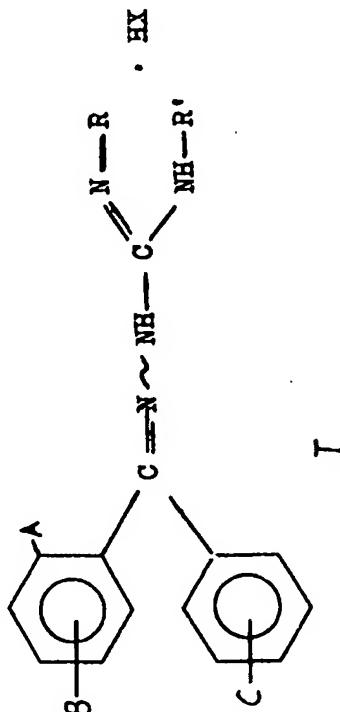
5(51) C 07 C 281/18

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 286 112 4	(22)	09.08.84	(44)	31.01.91
(71)	Institut für Pharmakologische Forschung, Alfred-Kowalke-Straße 4, O - 1136 Berlin, DE				
(72)	Richter, Peter, Prof. Dr. sc. nat.; Kühmstedt, Hans, Prof. Dr. sc. nat.; Besch, Anita, Dr. rer. nat.; Schleuder, Manfred, Dr. rer. nat.; Hagen, Angela, Dr. rer. nat.; Göres, Erhard, Prof. Dr. med. habil.; Grünheid, Kristine, DE				
(73)	Institut für Pharmakologische Forschung, O - 1136 Berlin; Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, O - 2200 Greifswald, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Amidinohydrazonen 2-substituierter Benzophenone				

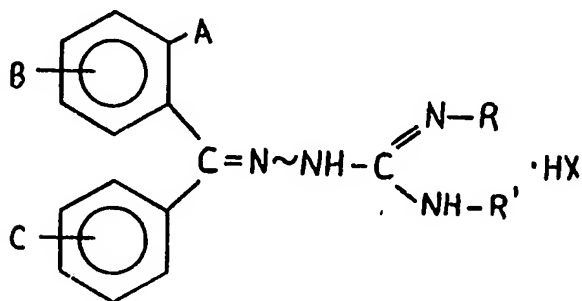
(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Amidinohydrazonen 2-substituierter Benzophenone der allgemeinen Formel I. Das Ziel der Erfindung besteht darin, 2-substituierte Benzophenonamidinohydrazone mit antiarrhythmischer und antiischämischer Wirkung sowie großer therapeutischer Breite und langer Wirkungsdauer zu entwickeln. Die Aufgabe, ein Herstellungsverfahren für solche Verbindungen zu entwickeln, wurde dadurch gelöst, daß 2-substituierte Benzophenone mit Aminoguanidinselen umgesetzt werden. Formel I



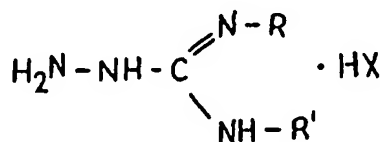
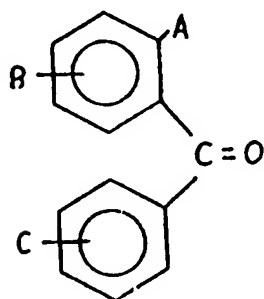
**Patentanspruch:****1. Verfahren zur Herstellung 2-substituierter Benzophenonamldinohydrazone der allgemeinen Formel I, in der**A = NH<sub>2</sub>, NAlkyl, N(Alkyl)<sub>2</sub>, OH, OAlkyl, COOHB = H, Halogen, OH, OAlkyl, Alkyl, NO<sub>2</sub>

C = H, Halogen

R u. R' = H, Phenyl bzw. substituiertes Phenyl bedeuten und HX eine für Pharmazeutika übliche anorganische bzw. organische Säure, z. B. Essigsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Alkylsulfonsäure, aliphatische Dicarbonsäure (Bernsteinsäure, Maleinsäure, D(+)-Weinsäure), Zitronensäure, darstellt, dadurch gekennzeichnet,



daß 2-substituierte Benzophenone der allgemeinen Formel II, in der A, B und C die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit Aminoguanidinsalzen der allgemeinen Formel III, in der R und R' die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben,

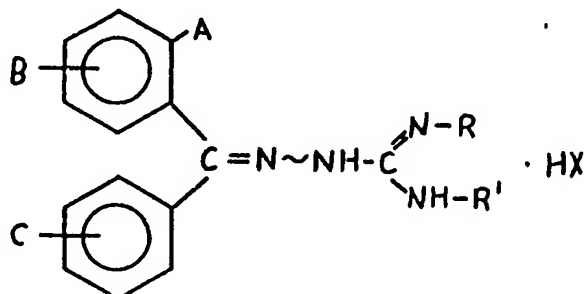


umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Benzophenone der allgemeinen Formel II vorzugsweise solche mit einer Amino- bzw. substituierten Aminogruppe in 2-Stellung umgesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung vorzugsweise in Ethanol oder wäßrigem Ethanol unter Rückflußbedingungen durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I durch fraktionierte Kristallisation bzw. Umfällung in die jeweiligen Z- und E-Formen getrennt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I, in denen HX eine andere als die für die Kondensationsreaktion verwendete Säure bedeutet, dargestellt werden, indem die durch Kondensation erhaltenen Salze entweder mit überschüssiger Alkalilauge in die entsprechende Base übergeführt werden und diese mit der ein- bis zweimolaren Menge der jeweiligen Säure umgesetzt werden, oder mit der einmolaren Menge eines Alkalisalzes der jeweiligen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, zur Reaktion gebracht werden.

# Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amidinohydrazonen 2-substituierter Benzophenone der allgemeinen Formel I



in der

A = NH<sub>2</sub>, NAlkyl, N(Alkyl)<sub>2</sub>, OH, OAlkyl, COOH

B = H, Halogen, OH, OAlkyl, Alkyl, NO<sub>2</sub>

C = H, Halogen

R u. R' = H, Phenyl, substituiertes Phenyl

sowie HX eine für Pharmazeutika übliche anorganische bzw. organische Säure bedeuten.

Unter diesen Verbindungen gibt es biologisch aktive Substanzen, vor allem solche, die antiarrhythmische und antischämische Wirkung bei relativ großer therapeutischer Breite und langer Wirkdauer aufweisen. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Aminoguanidinen zu Amidinohydrazonen ist im Prinzip bekannt (s. Houben-Weyl, „Methoden der Organischen Chemie“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Bd. 7/1, S. 470 [1954]; Bd. 7/2b, S. 1958 [1976]; Bd. 8/1, S. 192-193 [1952]).

Die bisher beschriebenen Amidinohydrazone von Benzophenon und Benzophenonderivaten entsprechen nicht der allgemeinen Formel I. In keinem Fall weisen die bekannten Verbindungen in 2- (oder 2'-) Stellung einen hydrophilen Substituenten auf. Die Amidinohydrazone des Benzophenons und des 4-Hydroxybenzophenons wurden als analgetisch, spasmolytisch und antiinflammatorisch wirksam beschrieben (Ugine Kuhlman, Fr. P. M. 7.858, Fr. 181 927, v. 30. 12. 1968, ausg. 20.4. 1970, Kl. A61 K, C07 C). Besonders intensiv wurden mehrfachsubstituierte Benzophenonamidinohydrazone bearbeitet, die in der Regel Halogen- bzw. Trifluormethylsubstituenten in 3- bis 4- bzw. 4'-Position tragen. Diese Verbindungen wurden vor allem wegen ihrer Eignung als Antimalariamittel (Do Amaral, J. R., et al., J. med. Chem. 12, 21 [1969]; Ruiz, R., und D. M. Aviado, Pharmacology 4, 45 [1970]; French, F. A., et al., J. med. Chem. 14, 862 [1971]) sowie wegen ihrer antineoplastischen (cytotoxischen) Eigenschaften (Balocchi, F., et al., J. med. Chem. 6, 431 [1963]; French, F. A., et al., Cancer Chemoth. rep. part. 2, 2, 177 [1971]) dargestellt. Antifungale, antibakterielle, antivirale und Antimycoplasma-Wirkungen sollen auch N-substituierte Amidinohydrazone 3,4,4'-trisubstituierter Benzophenone aufweisen, wobei als Substituenten Cl, CH<sub>3</sub>, OH und OCH<sub>3</sub> genannt werden (Nishimura, T., et al., Jap. P. 79 115 330, v. 27. 2. 1978, ausg. 7.9. 1979; Kl. A61 K 31/15, C07 C 133/10). Bei zwei der bereits erwähnten Verbindungen mit Antimalaria-Aktivität wurde als Nebenwirkung eine schwache antiarrhythmische Wirkung beschrieben. Es handelt sich dabei um das 4-Fluor-4'-trifluormethylbenzophenonamidinohydrazone und das 3,4-Dichlor-4'-trifluormethylbenzophenonamidinohydrazone. Wegen der geringen Stärke dieser Wirkqualität sowie der infolge hoher Toxizität sehr geringen therapeutischen Breite sind diese Verbindungen jedoch nicht geeignet für eine therapeutische Nutzung (Ruiz, R., und D. M. Aviado, a. a. O.).

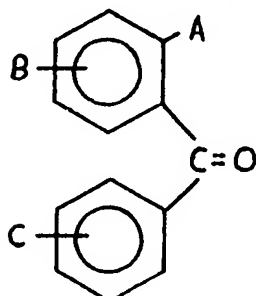
## Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, neue Verbindungen vom Typ der 2-substituierten Benzophenonamidinohydrazone mit antiarrhythmischer und antischämischer Wirkung sowie großer therapeutischer Breite und langer Wirkdauer zu entwickeln.

# Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Amidinohydrazonen 2-substituierter Benzophenone zu erarbeiten.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß Benzophenone der allgemeinen Formel II



II

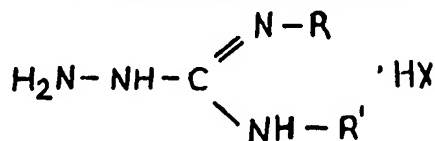
In der

A = NH<sub>2</sub>, NHAalkyl, N(Alkyl)<sub>2</sub>, OH, OAlkyl, COOH

B = H, Halogen, OH, OAlkyl, Alkyl, NO<sub>2</sub>

C = H, Halogen

bedeuten, mit Aminoguanidinsalzen der allgemeinen Formel III



III

In der R und R' = H, Phenyl bzw. substituiertes Phenyl bedeuten, umgesetzt werden.

Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol oder wäßriges Ethanol, unter Zusatz von Säure, z. B. Salzsäure oder Salpetersäure, in der Regel unter Rückflußbedingungen durchgeführt.

Die verfahrensgemäß hergestellten Verbindungen können jeweils in der Z- und in der E-Form auftreten, wobei in der Regel Gemische der beiden Stereoisomeren erhalten werden. Erforderlichenfalls kann eine Auftrennung durch fraktionierte Kristallisation vorgenommen werden, da die Umwandlung der reinen kristallinen Salze wegen der relativ hohen Energiebarriere zwischen den beiden stereoisomeren Formen unmeßbar langsam erfolgt.

Die verfahrensgemäß hergestellten Verbindungen sind neu und zeigen, insbesondere die Z-Form, biologische Wirkung, vor allem antiarrhythmische und antiischämische Wirkung bei relativ großer therapeutischer Breite und langer Wirkdauer. Die antiarrhythmische Wirkqualität der genannten Verbindungen wurde gegenüber zahlreichen Arrhythmieformen nachgewiesen. Die Prüfung erfolgte nach intravenöser und oraler Verabreichung an den tierexperimentellen Modellen Aconitinarrhythmie, g-Strophanthinarrhythmie und Ca<sup>++</sup>-Arrhythmie sowie gegenüber ischämisch-induzierten Arrhythmien am Okklusionsmodell.

Als besonders auffällig erwies sich dabei das 2-Amino-5-chlorbenzophenon-amidinohydrazon. Diese Substanz ist antiarrhythmisch hochwirksam, was am Beispiel der Aconitinarrhythmie der Ratte nach intravenöser und oraler Applikation anhand der aus den Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelten ED<sub>50</sub>-Werte demonstriert werden soll.

Die Untersuchungen zur Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit am Aconitinmodell erfolgten hierbei vergleichend für das Z-Isomere, das E-Isomere sowie das Z/E-Gemisch des 2-Amino-5-chlorbenzophenon-amidinohydrazons.

Die im Folgenden aufgeführten ED<sub>50</sub>-Werte für die beiden Stereoisomeren und das Gemisch verdeutlichen eine stärkere antiarrhythmische Wirksamkeit für das Z-Isomere, was sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Applikation nachgewiesen werden konnte:

Substanz	i. v.-ED <sub>50</sub> (mol/kg)	p. o.-ED <sub>50</sub> (mol/kg)
Z-Isomeres	4,0 · 10 <sup>-6</sup>	3,5 · 10 <sup>-6</sup>
E-Isomeres	1,1 · 10 <sup>-5</sup>	7,8 · 10 <sup>-6</sup>
Z/E-Gemisch	1,2 · 10 <sup>-5</sup>	2,4 · 10 <sup>-6</sup>

Demgegenüber sind Chinidin und Ajmalin am Aconitinmodell der Ratte bei beiden Applikationsarten wesentlich schwächer wirksam.

Außerdem entfalten sowohl das Z- als auch das E-Isomere an der Aconitinarrhythmie der Ratte nach einmaliger oraler Gabe eine auffallend lange Wirkdauer, die über der von Chinidin, Ajmalin und Disopyramid liegt.

Beide Stereoisomere zeigen darüber hinaus an der Ratte eine übereinstimmende und sehr geringe intravenöse sowie orale Toxizität.

Auf Grund der ermittelten LD<sub>50</sub>- und ED<sub>50</sub>-Werte an der Ratte läßt sich insbesondere für das Z-Isomere ein großer therapeutischer Index nach i. v.- und p. o.-Applikation ableiten. Die therapeutischen Quotienten (Q) für die Z-Form wurden zu Q<sub>i.v.</sub> = 40 und Q<sub>p.o.</sub> = 74 berechnet.

Als weiterer positiver Befund der Z-Form ist neben der sehr guten antiarrhythmischen Wirksamkeit die antischämische Wirkkomponente erwähnenswert, die an den Modellen der Isopronalinschämie und Koronarokklusion nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt sind die genannten Antiarrhythmika mit zusätzlicher antischämischer Wirkqualität als international neue Stoffklasse mit neuartigem Wirkungsmechanismus einzuschätzen.

Die Erfindung soll anschließend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

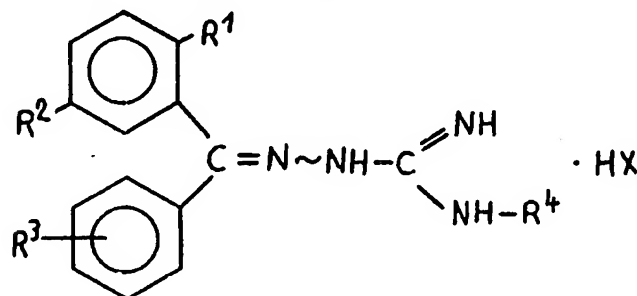
#### Ausführungsbeispiele

##### 1.) Darstellung von Amidinohydrazone-salzen 2-substituierter Benzophenone

0,1 Mol des betreffenden Benzophenons und 0,11 Mol Aminoguanidinsalz werden unter Erwärmen in Ethanol (100–150 ml) gelöst und die Lösung nach Zugabe der berechneten Menge der jeweiligen konz. Mineralsäure (s. Tab. 1) auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Ablauf der angegebenen Reaktionszeiten kristallisieren einige Reaktionsprodukte aus den Ansätzen aus. In anderen Fällen macht sich ein Einengen der Lösung i. Vak. auf etwa ein Drittel ihres Volumens und ggf. eine Zugabe von Ether zum Konzentrat erforderlich, um die Produkte abzuschleiden. Sie werden abgesaugt, mit wenig Ethanol und anschließend mit Aceton bzw. Ether gewaschen und getrocknet. Eine Reinigung kann durch Umkristallisation bzw. Umfällung erfolgen.

Tabelle 1

Amidinohydrazone 2-substituierter Benzophenone



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Reak- tions- zeit (h)	zuge-setzte Säure	Ausbeute (%)	Schmb. °C (aus)	Summen- formel (Molmasse)	Elemen- taranalyse (%) ber.: N gef.: N
1	NH <sub>2</sub>	H	H	H	NO <sub>2</sub>	16	0,05 M HNO <sub>3</sub>	45	189–196 (Ethanol/ Ether)	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> (316,3)	26,57 26,74
2	NH <sub>2</sub>	Cl	H	H	NO <sub>2</sub>	12	0,05 M HNO <sub>3</sub>	47	ab 232 u. Z. (H <sub>2</sub> O)	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> (350,8)	23,95 23,64
3	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	H	NO <sub>2</sub>	16	0,07 M HNO <sub>3</sub>	40	ab 237 u. Z. (Methanol/ Ether)	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> (361,3)	27,13 27,19
4	NHCH <sub>3</sub>	Cl	H	H	NO <sub>2</sub>	24	0,1 M HNO <sub>3</sub>	25	152–155 (Aceton/ Petrolether)	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> (264,8)	23,03 23,04
5	NHCH <sub>3</sub>	Cl	H	H	Cl	24	0,1 M HCl	20	157–160 (Aceton/ Petrolether)	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> (338,2)	20,71 21,09
6	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	H	Cl	40	0,25 M HCl	90	302–306 (Ethanol/ Ether)	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> (352,3)	19,88 20,22
7	NH <sub>2</sub>	H	3-Cl	H	Cl	40	0,25 M HCl	90	170–172 (Ethanol/ Ether)	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> (324,2)	21,60 21,67
8	OH	Cl	H	H	Cl	36	0,25 M HCl	65	262–265 (Ethanol/ Ether)	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O (324,9)	17,24 17,13

Fortsetzung Tabelle 1

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Reak- tions- zeit (h)	zugeetzte Säure	Aus- beute (%)	Schmb. °C (aus)	Summen- formel (Molmasse)	Elemen- taranalyse (%) ber.: N gef.: N
9	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	H	Cl	24	0,25 M HCl	76	160–162 (Ethanol/ Ether)	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O (339,2)	16,52 16,33
10	COOH	H	H	H	Cl	48	0,25 M HCl	24	217–220 (Ethanol/ Ether)	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (318,8)	17,58 17,75
11	NH <sub>2</sub>	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	16	0,01 M HNO <sub>3</sub>	75	180–183 (Propan-1- ol/Ether)	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (426,9)	19,68 19,27
12	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	24	0,01 M HNO <sub>3</sub>	55	209–210 (Methanol/ Ether)	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (437,4)	22,42 22,45
13	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> (2-)	I	16	0,01 M HCl	85	130–133 (CHCl <sub>3</sub> / Ether)	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClIN <sub>4</sub> O (521,8)	13,42 13,16
14	NHCH <sub>3</sub>	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	24	0,01 M HNO <sub>3</sub>	15	158–160 (Aceton/ Petrolether)	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (440,9)	19,06 18,95

**2.) Z-/E-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon · 2HCl**

1 Mol 2-Amino-5-chlorbenzophenon wird unter Erwärmen in 190 ml Ethanol gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 1,2 Mol Aminoguanidinhydrochlorid in 100 ml Wasser und danach mit 236 ml konz. Salzsäure versetzt. Der Ansatz wird 8 h auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt.

Danach wird das aus dem heißen Reaktionsansatz auskristallisierte Produkt abgesaugt, mit wenig Methanol und Ether gewaschen und anschließend getrocknet.

**Z-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon · 2HCl**

Ausbeute: 45%, Farblose Kristalle. Schmb.: 288–296°C u. Zers. (Ethanol) (Verfärbung ab 160°C)

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub> (360,7) Ber.: % N 19,41

Gef.: % N 19,21

UV(λ<sub>max</sub>(lgε)): 251 nm (4,28), 283 nm (4,31) (Methanol)

Das Rohprodukt kann aus Ethanol umkristallisiert werden. Die Verbindung kristallisiert dann mit 1 Mol Ethanol aus.

Farblose Kristalle. Schmb.: 280–282°C u. Zers. (Ethanol)

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O (406,7) Ber.: % N 17,22

Gef.: % N 17,52

Das Filtrat des heißen Reaktionsansatzes wird stengelassen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das auskristallisierte Produkt abgesaugt, mit wenig Methanol und Ether gewaschen und umkristallisiert.

**E-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon · 2HCl**

Ausbeute: 47%, Farblose Kristalle. Schmb.: 194–197°C (Ethanol/konz. HCl) (Verfärbung ab 160°C, Tröpfchen ab 180°C)

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub> (360,7) Ber.: % N 19,41

Gef.: % N 19,10

UV(λ<sub>max</sub>(lgε)): 231 nm (4,37), 253 nm (4,38)

λ<sub>ab</sub>: 280 nm (4,06), 372 nm (3,72)

**3.) Z-/E-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon**

0,5 Mol Z- bzw. E-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazondihydrochlorid werden in 3400 ml bzw. 1500 ml Wasser suspendiert und unter ständigem Rühren mit 500 ml 3 n KOH versetzt. Das Rühren wird 1 h bei Raumtemperatur fortgesetzt. Danach wird abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen, unter Anpressen abgesaugt und getrocknet.

**Z-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon**

Ausbeute: 85%, Amorphes farbloses Pulver.

Schmb.: 176–184°C

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>6</sub> (287,8) Ber.: % N 24,34

Gef.: % N 24,34

**E-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon**

Ausbeute: 75%, Amorphes gelbes Pulver.

Schmb.: 174–194°C (u. Zers.)

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>6</sub> (287,8) Ber.: % N 24,34

Gef.: % N 24,53

## 4.) Z-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazonacetat

1) 0,5 Mol Z-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon werden in Aceton (ca. 500 ml) unter gelindem Erwärmen gelöst, die ggf. filtrierte Lösung wird mit 0,5 Mol Essigsäure versetzt und das Acetat durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Es wird abgesaugt, mit wenig Aceton und Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 90%, Farblose Kristalle. Schmb.: 164–170°C (Tröpfchen ab 130°C) (Aceton)

$C_{18}H_{18}ClN_6O_2$  (347,8) Ber.: % N 20,13

Gef.: % N 20,33

UV( $\lambda_{max}$ (lge)): 251 nm (4,28), 283 nm (4,32) (Methanol)

2) 0,1 Mol Z-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazondihydrochlorid und 0,2 Mol Natriumacetat (wasserfrei) werden mit 500 ml Ethanol übergossen und die Mischung 2 h auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen des Ansatzes wird filtriert, mit Ether bis zur Trübung versetzt und erneut filtriert. Danach wird das Filtrat weitgehend eingeeengt und der verbleibende sirupöse Rückstand unter gelindem Erwärmen in Aceton aufgenommen. Beim Anreiben beginnt die Kristallisation. Eine zweite Fraktion kristallisiert aus der Mutterlauge aus, wenn nach Absaugen der Hauptmenge mit wenig Aceton nachgewaschen wird.

Ausbeute: 70%, Farblose Kristalle

## 5.) E-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazonacetat

0,5 Mol E-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon werden unter gelindem Erwärmen in 450 ml Aceton gelöst. Die ggf. filtrierte Lösung wird mit 0,5 Mol Essigsäure versetzt, wobei das Acetat sofort auskristallisiert.

Es wird abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 95%, Gelbe Kristalle. Schmb.: ab 186°C u. Zers. (Tröpfchen ab 163°C) (Aceton)

$C_{18}H_{18}ClN_6O_2$  (347,8) Ber.: % N 20,13

Gef.: % N 20,20

UV( $\lambda_{max}$ (lge)): 232 nm (4,39), 253 nm (4,39),

$\lambda_{sh}$ : 281,5 nm (4,08), 371 nm (3,78) (Methanol)

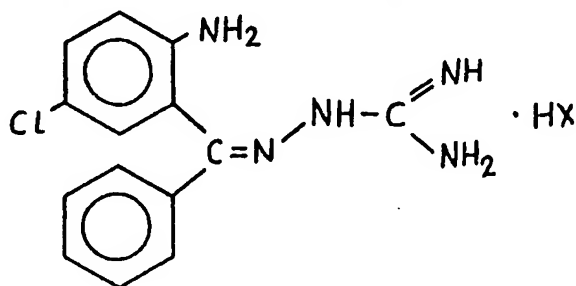
## 6.) Darstellung weiterer Salze des Z-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazons

0,01 Mol Z-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon und 0,01 Mol Alkansulfonsäure bzw. 0,02 Mol Di- oder Tricarbonsäure werden unter gelindem Erwärmen in Methanol bzw. Ethanol gelöst. Die Salze kristallisieren entweder beim Abkühlen der Lösung oder nach Zusatz von Ether und Anreiben aus. Tartrat und Citrat fallen zunächst schmierig an, werden aber bei mehrmaligem Verreiben mit Ether fest.

Die Salze werden abgesaugt und umgefällt bzw. umkristallisiert (Tab. 2).

Tabelle 2:

Weitere Salze des Z-2-Amino-5-chlorbenzophenonamidinohydrazon



Nr.	HX	Bezeichnung	Summenformel (Molmasse)	Schmb. °C aus:	Elementar- analyse ber.: % N gef.: % N	Ausbeute (bez. auf Base)
1	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Methansulfonat	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S (383,9)	251–253 Methanol/ Ether)	18,24 17,95	65
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>3</sub> H	Ethansulfonat	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	200–204 (Ethanol/ Ether)	17,60 17,46	80
3	HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	2-Hydroxyethan- 1-sulfonat (Isethionat, Oxesylat)	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S (431,9)	160–163 (Ethanol/ Ether)	16,92 17,11	70
4	HOOC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	Succinat	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> (405,8)	197–199 (Methanol)	17,26 17,37	60

Fortsetzung Tabelle 2

Nr.	HX	Bezeichnung	Summenformel (Molmasse)	Schmb.°C aus:	Elementar- analyse ber.: % N gef.: % N	Ausbeute (bez. auf Base)
5	$\text{HOOC}-\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Maleinat	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_6\text{O}_4$ (403,8)	185-189 (Methanol)	17,35 17,13	55
6	$\text{HOOC}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{COOH}$	Tartrat	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{O}_6$ (437,8)	ab 124 u. Zers. (Methanol/ Ether)	18,00 15,83	35
7	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\underset{\text{COOH}}{\underset{\text{COOH}}{\text{C}}}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{COOH}$	Citrat	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_8\text{O}_7$	ab 139 u. Zers. (Methanol/ Ether)	14,65 14,56	30